

39/87

T S3/FULL/1

3/19/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013773627

WPI Acc No: 2001-257838/200126

XRAM Acc No: C01-077683

Preparing powders for nasal atomization, useful e.g. for administering
Vitamin B12, using water insoluble, absorbent excipient to carry active
ingredient

Patent Assignee: UNIV COMPLUTENSE MADRID (UYMA-N)

Inventor: GARCIA ARIETA A; TORRADO DURAN J J; TORRADO DURAN S

Number of Countries: 022 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200119344	A1	20010322	WO 2000ES346	A	20000914	200126 B
AU 200074229	A	20010417	AU 200074229	A	20000914	200140
ES 2166278	A1	20020401	ES 992043	A	19990914	200233

Priority Applications (No Type Date): ES 992043 A 19990914

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200119344 A1 S 23 A61K-009/14

Designated States (National): AU CA JP US

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU
MC NL PT SE

AU 200074229 A A61K-009/14 Based on patent WO 200119344

ES 2166278 A1 A61K-009/14

Abstract (Basic): WO 200119344 A1

NOVELTY - Preparation of powders (A) for nasal atomization uses
water insoluble, absorbent excipient (B) and involves four essential
steps.

USE - Powders (A) are used for nasal administration of
pharmaceuticals, specifically Vitamin B12.

ADVANTAGE - Excipient (B) promotes nasal absorption and overcomes
the problems that, during spraying, hollow or very small particles may
form. The method makes possible preparation by spray drying, which is
quicker and less expensive than freeze-drying and gives products with
active ingredient and excipient in intimate admixture. The use of
organic solvents can be avoided and other excipients are easily
included as necessary.

pp; 23 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Process: Process
comprises (i) applying a solution of the active ingredient (I) to (B),
without exceeding its absorption capacity (determined in a preliminary
step) and (ii) homogenizing and dispersing the product in a medium that
is immiscible with the solvent used to dissolve (I), so that (I) is
rendered insoluble (or at least less soluble) in its solvent, but
without loss of (I) incorporated into (B). Particularly (I) is
dissolved in water and the dispersion medium is dichloromethane or some
other organic solvent. Alternatively, before use, (B) is dispersed in
water (optionally with mixing under pressure, e.g. in a mortar or ball
mill), then sprayed immediately to prevent any loss of (I). Optionally
the solution of (I) may also contain other excipients (soluble,
emulsifiable or suspendable).

Preferred Composition: (I) is Vitamin B12 (as cyanocobalamine,

hydroxycobalamine or other forms) and the composition may include other excipients, e.g. promoters of nasal absorption; pH regulators; stabilizers; or agents that retard clearance from the nasal mucosa, e.g. gels or bioadhesive powders.

Title Terms: PREPARATION; POWDER; NASAL; ATOMISE; USEFUL; ADMINISTER;
VITAMIN; WATER; INSOLUBLE; ABSORB; EXCIPIENT; CARRY; ACTIVE; INGREDIENT
Derwent Class: B02; B07

International Patent Class (Main): A61K-009/14

International Patent Class (Additional): B01D-001/18

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B03-E; B12-M01B; B12-M11G

Chemical Fragment Codes (M2):

01 A427 A940 A960 B615 B701 B713 B720 B815 B831 C106 C107 C520 C710
C720 C801 C802 C803 C806 C807 D011 D013 D016 D019 D023 D030 D711
E350 F012 F013 F014 F015 F113 H1 H121 H2 H201 H4 H402 H421 H481 H8
J0 J014 J3 J373 K0 L8 L812 L821 L834 M210 M211 M240 M283 M311 M312
M313 M321 M323 M331 M332 M342 M372 M373 M383 M391 M393 M411 M431
M512 M521 M530 M540 M630 M782 M904 M905 M910 R00279-K R00279-Q
R00279-M RA00JO-K RA00JO-Q RA00JO-M 05475
02 A427 A940 A960 B615 B701 B713 B720 B770 B815 B831 C101 C108 C550
C710 C720 C801 C802 C804 C805 C807 D011 D013 D016 D019 D023 D030
D711 E350 F012 F013 F014 F015 F113 H1 H121 H2 H201 H4 H402 H421 H481
H8 J0 J014 J3 J373 M210 M211 M240 M283 M311 M312 M313 M321 M323 M331
M332 M342 M372 M373 M383 M391 M393 M411 M431 M512 M521 M530 M540
M782 M904 M905 RA05WC-K RA05WC-Q RA05WC-M 05475
03 H6 H602 H608 H684 M280 M311 M321 M342 M363 M391 M416 M431 M620 M782
M904 M905 M910 Q615 R00345-K R00345-Q R00345-M 05475

Chemical Fragment Codes (M6):

04 M905 Q615 R024 R036 R252 R502 05475

Ring Index Numbers: ; 05475; 05475; 05475

Derwent Registry Numbers: 0279-S; 0279-U; 0345-S; 0345-U

Specific Compound Numbers: R00279-K; R00279-Q; R00279-M; RA00JO-K; RA00JO-Q
; RA00JO-M; RA05WC-K; RA05WC-Q; RA05WC-M; R00345-K; R00345-Q; R00345-M

Key Word Indexing Terms:

01 91942-1-0-0-CL 97168-1-0-0-CL 27-0-0-0-CL

?

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
22 de Marzo de 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/19344 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/14,
B01D 1/18

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES00/00346

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de Septiembre de 2000 (14.09.2000)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 9902043
14 de Septiembre de 1999 (14.09.1999) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo
US): UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
[ES/ES]; Rectorado, Avenida de Séneca, 2, E-28040
Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): TOR-
RADO DURAN, Santiago [ES/ES]; Facultad de Farma-
cia, Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, E-28040
Madrid (ES). TORRADO DURAN, Juan Jose [ES/ES];
Facultad de Farmacia, Dpto. Farmacia y Tecnología
Farmacéutica, E-28040 Madrid (ES). GARCIA ARIETA,
Alfredo [ES/ES]; Facultad de Farmacia, Dpto. Farmacia y
Tecnología Farmacéutica, E-28040 Madrid (ES).

(81) Estados designados (nacional): AU, CA, JP, US.

(84) Estados designados (regional): patente europea (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Publicada:

— Con informe de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF NASAL POWDERS BY ATOMIZATION USING INSOLUBLE AND AB-
SORBING EXCIPIENTS AS NASAL ABSORPTION PROMOTERS

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE POLVOS NAALES POR ATOMIZACION UTILIZANDO EXCIPIEN-
TES INSOLUBLES Y ABSORBENTES COMO PROMOTORES DE ABSORCION NASAL

(57) Abstract: The invention relates to an atomization method which involves adding the drug solution to the excipient which should be insoluble in the dispersing medium and in the solvent of the drug solution and capable of absorbing the added drug solution solvent. Said excipient that is hydrated and charged with the drug is dispersed in one of the two following media: 1) a medium in which the drug is insoluble and immiscible with the drug solution solvent to prevent the drug from escaping into the dispersing medium; 2) a medium not matching the above-mentioned characteristics but to which the hydrated excipient charged with the drug is added just before nebulization so that the drug has no time to escape.

(57) Resumen: Procedimiento de atomización que consiste en adicionar el fármaco en solución sobre el excipiente, que debe ser insoluble en el medio de dispersión y en el solvente de la solución de fármaco y capaz de absorber el volumen de la solución de fármaco que se le adicione. Este excipiente hidratado y cargado con fármaco se dispersará en un medio de atomización que puede ser de dos tipos: 1) Medio en el que el fármaco sea insoluble e inmiscible con el solvente de la solución de fármaco, para evitar que el fármaco escape al medio de dispersión; 2) Medio que no cumpla las características anteriores pero al que se adiciona el excipiente hidratado y cargado con fármaco justo antes de la nebulización para que no de tiempo a que el fármaco se escape.

WO 01/19344 A1

TÍTULO

Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización utilizando excipientes insolubles y absorbentes como promotores de absorción nasal.

5

OBJETO DE LA INVENCION:

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de la fabricación de polvos nasales. De forma más concreta, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de polvos nasales mediante atomización con
10 excipientes promotores de la absorción nasal que son insolubles en el medio de atomización y absorbentes.

Dentro de la tecnología farmacéutica, la elaboración de polvos nasales se realiza normalmente mediante la mezcla física simple de los ingredientes de la formulación, habiéndose descrito recientemente que es necesaria la existencia de
15 una fuerza que una las partículas de excipiente y las de fármaco (por ejemplo mezcla en mortero) para que los excipientes promotores de la absorción sean eficaces, o mediante la liofilización de una solución del fármaco junto con los excipientes, que también proporciona una unión íntima entre fármaco y excipiente, pero que supone un proceso lento y costoso. En algunas ocasiones se ha descrito el
20 empleo de la atomización para la elaboración de polvos nasales, sin embargo, la presente invención representa un procedimiento de atomización novedoso que consigue superar los inconvenientes existentes hasta el momento en este procedimiento: morfología y tamaño de partículas inadecuados para la administración nasal y separación del excipiente y el fármaco.

25 La invención consiste en incorporar el fármaco en solución al excipiente, aprovechando la capacidad de los excipientes para captar líquidos. Esto implica que la dosis del fármaco a administrar se debe disolver en un volumen de líquido que pueda ser absorbido por la máxima cantidad de polvo administrable por vía nasal. El excipiente hidratado / hinchado con la solución del fármaco se dispersa en el
30 medio de atomización. Este medio de atomización debe cumplir dos condiciones:

debe ser inmiscible con el solvente donde se disuelve el fármaco que se encuentra en el interior de las partículas de excipiente y, además, el medio de atomización no debe ser capaz de disolver al fármaco. De esta manera se evita que el fármaco salga del excipiente que lo contiene. Tras la atomización se produce la evaporación del medio de atomización (medio externo al excipiente) y del solvente del fármaco (internalizado por el excipiente), consiguiendo así una unión íntima entre fármaco y excipiente sin que se formen partículas de fármaco puro con un tamaño de partícula demasiado pequeño para su administración por vía nasal.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 La administración de fármacos por vía nasal se ha venido empleando tradicionalmente con el objetivo de alcanzar efectos locales en la mucosa nasal (descongestivos, antialérgicos, etc.) aunque la posibilidad de que los fármacos se absorban y se obtener así efectos sistémicos es bien conocido desde la antigüedad (cocaína, nicotina, etc.).

15 La forma farmacéutica de administración nasal más habitual es la solución nasal, seguida de geles y polvos nasales. La administración nasal proporciona una absorción rápida evitando la degradación de los fármacos en el tracto digestivo y la metabolización en el hígado en el denominado efecto de primer paso hepático. Sin embargo, cuando los fármacos presentan un elevado peso molecular la absorción por difusión pasiva es muy baja, necesiéndose el empleo de promotores de la absorción.

Se han descrito un gran número de promotores de la absorción nasal, sin embargo, la mayoría se emplean en formas líquidas (soluciones nasales). Nuestra invención se centra en los polvos nasales elaborados con excipientes insolubles en agua y absorbentes. Estos polvos al depositarse en la cavidad nasal captan la humedad del mucus nasal, deshidratando ligeramente la mucosa nasal, lo que provoca alteraciones en las células de la membrana nasal que, a su vez, originan la apertura de las uniones intercelulares, permitiendo así el paso de fármacos por vía paracelular (entre las células) hasta la extensa red de capilares que riega la mucosa nasal.

Se ha sugerido que la potenciación de la absorción nasal provocada por los polvos insolubles y absorbentes se debe a la prolongación del tiempo de residencia de la formulación en la cavidad nasal (Illum y col., *Int. J. Pharm.* 39: 189-199, 1987). Sin embargo, la potenciación de la absorción solamente se consigue en los
5 pocos minutos que siguen a la administración de las microesferas secas, por lo que se cree que está relacionada con la hidratación e hinchamiento (Björk y col., *J. Drug Target.* 2: 501-507, 1995) (Edman y col., *J. Control. Rel.* 21: 165-172, 1992).

Nagai y col. (*J. Control Rel.* 1: 15-22, 1984) describieron por primera vez
10 en 1984 el efecto promotor de la absorción de dos excipientes insolubles en agua y absorbentes (celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa), pero sin generalizar el efecto a los excipientes con estas características y sin establecer el mecanismo de acción. Se observó que las formas farmacéuticas pulverulentas y bioadhesivas producían una mayor absorción y una menor irritación que las formas líquidas. La
15 formulación pulverulenta mucoadhesiva para nebulización producía casi los mismos resultados que las formulaciones líquidas, pero sin verse muy afectada por el pH (Nagai, T., *J. Control Rel.* 2: 121-134, 1985).

La hidroxipropilcelulosa también se ha empleado como viscosizante al 0,2-0,5 % en soluciones de un antivírico para permitir que éste ejerza su acción en las
20 vías respiratorias. Se comprobó que al aumentar la concentración de HPC la cantidad de fármaco presente en la cavidad nasal a las 6 h era mayor (Nagai y col., *Biol. Pharm. Bull.* 20: 1082-1085, 1997), por tanto, su efecto parece deberse a un aumento del tiempo de residencia de la formulación en la cavidad nasal, pero también es posible que el HPC provoque un aumento de la permeabilidad en la
25 mucosa nasal.

En 1987 Illum y col. (*Int. J. Pharm.* 39: 189-199, 1987) publicaron un trabajo sobre absorción nasal empleando partículas esféricas de almidón entrecruzado con epíclorhidrina (Spherex®, DSM), que también cumplen las condiciones de insolubilidad y absorción, junto con otros excipientes que no las
30 cumplen, y creyeron que el efecto promotor se debía al mayor tiempo de residencia

de las formulaciones en la cavidad nasal. La idea de emplear microesferas como sistemas de administración nasal se menciona por primera vez en 1986 (Illum, L. Microspheres as a potencial controlled release nasal drug delivery system. En "Delivery system for peptide drugs". Davis, S.S., Illum, L. Y Tomlinson, E., eds, 5 Plenum Press, New York, pags. 205-210, 1986), pero en definitiva no es distinto de administrar polvos, solamente presentan la ventaja de una mejor fluidez y mayor control del tamaño de partícula. Se pensaba que las microesferas, como los geles y los polvos, hacían posible un aumento de absorción mediante el incremento del tiempo de contacto entre la forma farmacéutica y la mucosa nasal, gracias a su 10 capacidad para adherirse a la mucosa, absorber mucus y formar una capa viscosa; además, podrían proteger a los fármacos que contienen y liberarlos lentamente, constituyendo formas de liberación sostenida (Illum, *S.T.P. Pharma*, 3: 594-598, 1987).

El empleo de las microesferas de almidón degradable (DSM) en ovejas 15 permite mejorar la absorción de gentamicina hasta alcanzar una biodisponibilidad del 9,7 %, llegando al 57,3 % al administrar conjuntamente lisofosfatidilcolina (LPC) (Illum y col., *Int. J. Pharm.*, 46: 261-265, 1988). Con esta última formulación el perfil plasmático es semejante al intravenoso, gracias a una absorción muy rápida. Del mismo modo, la absorción de hormona de crecimiento 20 en ovejas se mejora con DSM. La desmopresina administrada en ovejas con DSM presenta una mejor absorción cuando se añade LPC (10 % vs 1,2 %) (Critchley y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, 46: 651-656, 1994), lo que pone de manifiesto que estos polvos o microesferas insolubles y absorbentes se pueden combinar con promotores clásicos de la absorción nasal.

25 Recientemente este mismo grupo de investigadores ha elaborado mediante emulsificación microesferas del benciléster de ácido hialurónico con y sin dextrano 70.000 como estabilizador, obteniendo un tamaño de partícula de 8,71 μm y 5,77 μm , respectivamente. Estas microesferas se cargaron con insulina mediante liofilización y se administraron a ovejas. (Illum y col., *J. Control. Rel.* 29: 133- 30 141, 1994). En este estudio se han empleado microesferas mucho más pequeñas de

lo habitual porque estos autores no han observado diferencias en la deposición y en el patrón de aclaramiento, a pesar de las diferencias de tamaño. Por el contrario, las microesferas más pequeñas presentan un mayor efecto promotor debido a su mayor superficie específica y menor tamaño, lo que según estos autores facilita su liberación. Los niveles de insulina obtenidos con estas microesferas son similares o ligeramente menores a los obtenidos con DSM (Farraj y col., *J. Control. Rel.* 13: 252-261, 1990). Estas microesferas poseen una menor capacidad de hinchamiento que las microesferas DSM o Sephadex®, liberan el 50-70 % del contenido casi instantáneamente, poseen propiedades mucoadhesivas y han demostrado poseer una actividad promotora similar a las microesferas DSM y Sephadex, gracias a su capacidad para producir la apertura de las "uniones cerradas" (Illum y col., *J. Control. Rel.* 29: 133-141, 1994).

El estudio de la vía nasal se popularizó y varios grupos comenzaron a investigar, destacando el grupo de Peter Edman (Suecia), que continuó trabajando con Spherex® y con esferas de dextrano entrecruzado por epíclorhidrina (Sephadex®), que fabrica Pharmacia® (Suecia), siendo este grupo el que describió el mecanismo de acción de estos excipientes promotores de la absorción.

Ambos grupos han demostrado que la absorción nasal de insulina también se mejora mediante el empleo de DSM (Björk, E. y Edman, P. *Int. J. Pharm.* 47: 233-238, 1989) (Björk, E. y Edman, P. *Int. J. Pharm.* 62: 187-192, 1990) (Farraj, N. y col., *J. Control. Rel.* 13: 253-261, 1990) y Sephadex® o microesferas de dextrano entrecruzado con epíclorhidrina (Rydén, L. y Edman, P. *Int. J. Pharm.* 83: 1-10, 1992).

Estos investigadores elaboraban los polvos nasales por liofilización, adicionando una solución del fármaco al excipiente y liofilizando la mezcla, de manera que el excipiente absorbía la solución hasta que se saturaba y el fármaco se depositaba en el por toda la partícula si los poros de las partículas permitían el paso a su interior, mientras que si las partículas presentaban un tamaño de poro pequeño y las moléculas del fármaco eran lo suficientemente grandes (insulina), el fármaco se depositaba en la superficie, mejorando así la velocidad de liberación.

Cuando los investigadores han elaborado los polvos por mezcla física no han conseguido mejorar la absorción. La administración en humanos de metoclopramida en DSM proporciona concentraciones máximas y valores de AUC superiores a los alcanzados con una solución acuosa y con una mezcla pulverulenta con celulosa microcristalina. Las microesferas proporcionan un 40 % más de biodisponibilidad que la solución (Vivien, P. y col. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40: 228-231, 1994).

Recientemente, el grupo de Nagai ha retomado este campo de investigación y ha descrito, entre otras cosas, que esto se debe a que la mezcla física simple no garantiza una unión íntima entre fármaco y excipiente, siendo necesaria la liofilización o la mezcla en mortero para observar un efecto promotor.

Los polvos nasales de 5-carboxi-fluoresceína con celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y su mezcla (4:1) han demostrado mayor biodisponibilidad que su solución, observándose que esta mezcla es la que mayor biodisponibilidad presenta. En este estudio se demostró que el proceso de mezclado de los componentes influye en la biodisponibilidad debido a un distinto grado de unión entre fármaco y excipiente y, por tanto, un distinto microambiente del fármaco. El mezclado más íntimo del mortero produce mayor biodisponibilidad que la mezcla menos adherente en mezclador (Dohi, M. y col., *Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 24: 413-414, 1997).

La combinación de celulosa microcristalina con distintos polímeros formadores de geles ha proporcionado distintos perfiles de absorción *in vivo*. (Dohi, M. y col., *Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 25: 487-488, 1998).

En cambio, la atomización no se ha descrito para la elaboración de estos polvos. De forma general se ha establecido que las partículas que se originan durante el proceso de atomización, partículas esféricas, huecas y con tamaño inferior a 10 μm , son inadecuadas para la administración nasal de fármacos (Ting, T.Y. y col., *Pharm. Res.*, 9: 1330-1335, 1992). Sin embargo, el procedimiento objeto de esta patente no genera la formación de las partículas durante la

atomización porque para ello los constituyentes de estas partículas deben estar solubilizados en el medio de atomización que se evapora en la etapa de secado. En nuestro procedimiento las partículas de excipiente ya están formadas, son insolubles en el medio de atomización y, por tanto, durante la atomización no se altera de
5 forma relevante su tamaño ni su morfología y solamente se pretende incorporar el fármaco al excipiente y conseguir una unión íntima entre ambos.

En la literatura científica también se ha descrito el empleo de celulosa microcristalina para la administración de octeótrida acetato. (Harris, A.G. y col. *Metabolism* 41 (Suppl. 2): 72-75, 1992). Sin embargo, no se describe la
10 elaboración de estas formas farmacéuticas. No obstante, esta misma compañía (Sandoz Ltd.) ha patentado un procedimiento de elaboración de polvos nasales con ciertos péptidos (Cardinoux, F., Oechslein C. y Rummelt, A.; Nasal Pharmaceutical Composition, EP0490806, 1992) entre los que se encuentran estos polvos de somatostatina (octeótrida acetato), empleando como excipientes
15 prácticamente todos los excipientes conocidos para aplicación nasal, entre los que se encuentra, por supuesto, la celulosa microcristalina (reivindicación 4), pero que en la segunda reivindicación se denominan transportadores en ausencia de un promotor de la absorción o emulgente, lo que pone de manifiesto que desconocen que la celulosa microcristalina puede comportarse como promotor de la absorción
20 si se formula adecuadamente. Para España y Grecia se reivindica (reivindicación 17) un procedimiento de elaboración que no se detalla en esta reivindicación y que consiste en unir el péptido y el transportador íntimamente, más tarde, en la reivindicación 25 se describe que el proceso consiste en preparar una solución del péptido y otros ingredientes, liofilizarla, secarla y si se requiere adicionar otros
25 ingredientes. Al revisar la patente completa se puede encontrar que se menciona la atomización junto con la liofilización como procedimiento de elaboración al dar ejemplos de procesos de fabricación, pero todos los ejemplos se realizan posteriormente con liofilización, lo que confirma que la liofilización es la técnica de elección por las desventajas de la atomización, que la presente invención trata de
30 solventar. Por tanto, en esta patente, que es la única patente relacionada con

nuestra invención que hemos encontrado, solamente se menciona el empleo de la atomización para la obtención de polvos nasales, pero no se hace ninguna reivindicación relacionada con la atomización. Además, la presente invención, a diferencia de la ya existente, aporta el empleo de dos tipos de medios inmiscibles para garantizar que el fármaco no escape al medio de atomización, porque en la fecha de esta patente (fecha de publicación 17-06-1992) no se conocía la importancia de la unión íntima entre fármaco y excipiente para conseguir el efecto promotor de lo que ellos consideran un simple transportador, exigiéndose en las reivindicaciones 17 y 20 la unión íntima con el transportador, debido seguramente al interés por conseguir una deposición en la cavidad nasal del péptido, ya que con la adecuada selección del tamaño de partícula del excipiente transportador se evita la deposición de las partículas en el aparato respiratorio inferior.

En la literatura científica encontramos que la atomización se ha empleado en algunas ocasiones para elaborar polvos nasales. Sin embargo, siempre se han empleado excipientes solubles en el medio de atomización de manera que tras la evaporación del solvente en la etapa de secado se forman las partículas pulverulentas. Estas partículas presentan una morfología típica de esferas con oquedades (cenoesferas) y un tamaño muy reducido ($< 10 \mu\text{m}$), lo que supone un inconveniente para la administración nasal, ya que estas partículas se depositan además en las regiones inferiores del tracto respiratorio. Ting, T.Y. y col. (*Pharm. Res.* 9: 1330-1335, 1992) han elaborado partículas de alcohol de polivinilo. Vidgren, P. y col. (*Drug Dev. Ind. Pharm.* 18: 581-597, 1992) han preparado partículas de ácido poliacrílico (Carbopol 394) y carboximetilcelulosa sódica y Conte, U. y col. (*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40: 203-208, 1994) han obtenido partículas de nicardipino en albúmina bovina. En nuestro caso no pretendemos elaborar las partículas durante la atomización, simplemente se pretende cargar el excipiente, que previamente se ha seleccionado con un tamaño de partícula adecuado, con el fármaco, para conseguir una unión íntima entre ellos, evitando que durante la atomización se separen excipiente y fármaco al disolverse el fármaco en el medio de atomización donde se suspende el excipiente.

Problema técnico a resolver:

La elaboración de polvos nasales con excipientes insolubles en agua y con capacidad para absorber agua solamente se ha descrito a escala de laboratorio
5 mediante liofilización. Su elaboración a escala industrial no se ha iniciado puesto que no existe ningún preparado comercializado con esta formulación. En caso de necesitar un aumento de la escala de elaboración, la liofilización resultará demasiado costosa y lenta. Entre las posibles alternativas a la liofilización se encuentra la atomización.

10 Sin embargo, la atomización ("spray drying") se emplea normalmente para la elaboración de partículas más o menos esféricas, a partir de polímeros y fármacos que se disuelven en el medio de atomización y como consecuencia, debido a las particularidades del proceso de atomización, estas partículas son huecas y su tamaño, que depende de las características del equipo atomizador, suele ser
15 inadecuado para la deposición en la cavidad nasal, si bien se pueden conseguir tamaños de partícula adecuados. No obstante, este tipo de partículas se han denominado como inadecuadas para la administración nasal (Ting, T.Y. y col. *Pharm. Res.* 9: 1330-1335, 1992), prefiriendo estos autores la atomización por desolvatación ("spray desolvation").

20 La atomización de un fármaco y un excipiente se puede realizar con el fármaco o el excipiente en solución o en suspensión. Cuando ambos están en solución las gotas nebulizadas, tras la etapa de secado que evapora el solvente, originan partículas sólidas de ambos en dispersión sólida, lo que implica una gran interposición de las partículas de fármaco entre las excipiente, que se suelen
25 encontrar en mayor proporción y se comportan como fase externa.

Cuando uno de los dos ingredientes está en solución y el otro en suspensión, tras la nebulización, se obtienen dos tipos de gotas, unas con el ingrediente en suspensión y otras sin el ingrediente en suspensión, mientras que el ingrediente en solución se encontrará en los dos tipos de gotas. Cuando el fármaco se encuentra en
30 suspensión, las gotas con fármaco y excipiente originarán microesferas, es decir,

partículas de fármaco recubiertas con excipiente, normalmente un polímero, el cual se deposita en el sólido en suspensión cuando se evapora su solvente. Las gotas que solamente contienen polímero proporcionarán partículas de polímero puro con la morfología típica de las partículas que se forman durante la atomización, mientras
5 que en el caso de las microesferas esto no ocurre porque las partículas de fármaco en suspensión ya están formadas antes de la etapa de secado.

En el caso de que el excipiente esté en suspensión y el fármaco esté disuelto se produciría el caso inverso, pero si el fármaco no posee propiedades plásticas éste no recubrirá a las partículas de excipiente y al final, a partir de las gotas con
10 ambos, se obtendrán partículas de excipiente y de fármaco por separado, y de fármaco puro a partir de la gotas que sólo contienen al fármaco. En este caso las partículas de fármaco serían las que presentarían la morfología típica de los sólidos que se forman durante la atomización.

En la administración nasal es imprescindible la unión entre fármaco y
15 excipiente, para que el fármaco aproveche los efectos causados por los excipientes. Si se trata de un excipiente mucoadhesivo, se consigue aumentar el tiempo de residencia del fármaco en la cavidad nasal. Este efecto será mayor cuanto más conjuntamente se depositen. Si el efecto del excipiente es más localizado todavía se requerirá una unión entre fármaco y excipiente que garantice la deposición
20 conjunta. Este es el caso que nos ocupa porque los excipientes insolubles y absorbentes provocan la desecación de la membrana nasal donde se depositan y como consecuencia la apertura de las uniones intercelulares de las células deshidratadas.

Por tanto, los inconvenientes de la atomización son dos:

- 25 1º.- Las partículas que se forman durante la atomización son huecas y en ocasiones demasiado pequeñas para ser administradas por vía nasal.
- 2º.- Se produce la cierta separación entre el excipiente y el fármaco durante la nebulización si alguno de los ingredientes se encuentra en suspensión para evitar que las partículas se formen por completo durante la atomización y, por
30 consiguiente, presenten una morfología hueca y un tamaño demasiado reducido.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Para solucionar los dos problemas anteriores hemos desarrollado un procedimiento de elaboración con excipientes absorbentes, que además han
5 demostrado ser promotores de la absorción nasal.

El procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización utilizando excipientes insolubles y absorbentes como promotores de absorción nasal se realiza en cuatro etapas:

10

1º Aprovechando la capacidad absorbente del excipiente, en una primera etapa se incorpora el fármaco en forma de solución (normalmente acuosa) en el excipiente, de manera que éste lo absorbe dentro de sí y garantiza la unión íntima necesaria para que se produzca el efecto promotor de la absorción nasal. Es
15 importante que no se sobrepase el volumen de solución que es capaz de absorber el excipiente.

La primera limitación se encuentra en la solubilidad del fármaco. La dosis de fármaco a administrar se debe disolver en un volumen de agua que la cantidad máxima de polvo que se pueda administrar por vía nasal (por ejemplo, 30 mg) sea
20 capaz de absorber. Para ello disponemos de excipientes con distinta capacidad de absorción. Por ejemplo, la celulosa microcristalina tiene un índice de agua, parámetro que mide su capacidad de absorción, de 3,30 ml/g, el Sephadex® de 3,43 ml/g y la crospovidona de 3,83 ml/g. Este hecho limita la aplicación de este procedimiento a fármacos muy solubles o que sean muy potentes y se administren a
25 bajas dosis.

2º Posteriormente, en una segunda etapa, este excipiente cargado con el fármaco se dispersa en un disolvente (medio de dispersión o atomización) en el que sea insoluble, de manera que cuando se evapore este disolvente en la etapa de secado de la atomización, no se formen partículas, sino que solamente se sequen
30 estas partículas de excipiente, que previamente se han seleccionado con el tamaño

de partícula adecuado para que puedan ser administrados por vía nasal, ya que durante el proceso de atomización no se altera el tamaño de estas partículas.

Además este disolvente debe ser inmiscible con el disolvente (normalmente agua) que se haya empleado para incorporar el fármaco en el excipiente y no debe ser capaz de solubilizar al fármaco. De esta manera se evita que el fármaco se escape al medio de dispersión, lo que originaría la formación de dos tipos de gotas, como se ha explicado anteriormente, unas de excipiente con fármaco y otras de fármaco solo.

3° En una tercera etapa se atomiza esta dispersión de excipiente, que contiene el fármaco en solución en su interior, originándose partículas secas de excipiente conteniendo fármaco en su interior.

En el caso de que no se pudiera administrar toda la dosis de fármaco en un volumen capaz de ser absorbido por el excipiente o que el empleo de disolventes orgánicos inmiscibles con el agua no se considerase conveniente por los problemas medioambientales, por su coste o por su toxicidad, se podría realizar este mismo procedimiento con ligeras modificaciones, aunque la eficacia del proceso es inferior y obliga al empleo de otra etapa.

Este procedimiento alternativo consiste en emplear solamente agua, como medio para incorporar el fármaco al excipiente y como medio dispersante. En este caso observaremos que el fármaco escapa del interior del excipiente y durante la nebulización se forman dos tipos de gotas y, como consecuencia, de partículas. Si bien la cantidad de fármaco que permanece en el interior del excipiente es mayor que si el fármaco no se adiciona primero sobre el excipiente, aprovechando la capacidad absorbente del excipiente, es decir, que se disuelve directamente en el medio de dispersión.

4° Posteriormente, en una cuarta etapa, estos dos tipos de partículas se pueden unir fuertemente con un mezclado en mortero, en molino de bolas, etc. Sin embargo, esta etapa no es imprescindible si se puede aceptar una menor riqueza o eficacia del polvo nasal.

Para evitar en lo posible que el fármaco escape del excipiente se debe emplear un equipo en el que el excipiente cargado con la solución del fármaco se disperse en el medio de dispersión justo antes de ser nebulizado, persiguiendo así que el fármaco no disponga de tiempo para escapar al medio de dispersión desde el
5 excipiente.

Por último, merece especial atención que junto con el fármaco se pueden incorporar al excipiente otros agentes promotores de la absorción nasal como ciclodextrinas, emulgentes, ácidos biliares, derivados del ácido fusídico, inhibidores de proteasas, etc. y cualquier otro excipiente soluble, emulsificable o
10 suspendible en el medio en que se disuelva el fármaco para ser incorporado al excipiente: conservantes, estabilizantes, reguladores del pH.

Por tanto, las ventajas de este procedimiento son:

- 1.- La posibilidad de emplear la atomización como proceso de elaboración de polvos nasales, que es un proceso más rápido y económico que la liofilización.
- 15 2.- El empleo de excipientes insolubles y absorbentes en agua que son promotores de la absorción nasal.
- 3.- La obtención de un polvo en el que fármaco y excipiente están íntimamente unidos.
- 4.- La posibilidad de evitar el empleo disolventes orgánicos si se utiliza un equipo
20 con un diseño concreto y se incorpora una etapa adicional en el procedimiento.
- 5.- La posibilidad de incorporar a la formulación otros excipientes promotores de la absorción nasal u otros excipientes necesarios para la estabilidad de la formulación en íntima unión con el fármaco y el excipiente.

25 MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION:

La presente invención de un procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización con excipientes promotores de la absorción nasal, insolubles y absorbentes se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no son limitativos de su alcance, el cual viene definido exclusivamente por la nota
30 reivindicatoria adjunta.

En una realización preferida de la invención, se aplica el procedimiento a la obtención de polvos nasales de cianocobalamina como fármaco y celulosa microcristalina (Avicel® PH101, Sephadex® G25 Fine o crospovidona (Polyplasdone® XL) como excipientes.

5 EJEMPLO 1.

La cianocobalamina se disuelve en agua para formar una solución al 1% p/v. Esta solución se adiciona sobre el excipiente celulosa microcristalina (Avicel® PH101) en la proporción de 1 ml por cada gramo de excipiente. El excipiente se agita mientras se le adiciona la solución y también una vez que ha terminado de
10 adicionar la solución, durante el tiempo necesario para conseguir una distribución lo más homogénea posible del contenido de cianocobalamina en el polvo. El excipiente hidratado y cargado con cianocobalamina se dispersa en diclorometano en la proporción de 400 ml de diclorometano por cada gramo de excipiente. La dispersión se atomiza en un atomizador Buchi® B191, cuyo funcionamiento se fija
15 en 100% de aspiración (-35 mbar), caudal de aire de nebulización 800l/h, temperatura de secado a la entrada de la cámara de 150°C (aunque es válida cualquier temperatura entre 110 y 190 °C), caudal del líquido a nebulizar de 11,0 ml/min (aunque es válido cualquier caudal entre 5,5 y 16,5 ml/min, que equivalen a 15 y 45% de la capacidad de la bomba de este atomizador). Finalmente se
20 recupera el polvo en el ciclón del atomizador. Las características de biodisponibilidad de estos polvos de cianocobalamina (celulosa) se estudiaron en conejos a los que se administraron estas formulaciones y se comparó con varias formulaciones convencionales utilizando como formulaciones de referencia una mezcla en sólido con lactosa, un aerosol y gotas. Las concentraciones medias
25 obtenidas a distintos tiempos para estas cuatro formulaciones se muestran en la tabla siguiente.

Formulación	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Celulosa	69.75 (26.3-113.1)	67,6 (19.4-115.8)	58.2 (20.1-96.3)	64.8 (14.05-115.5)

Lactosa	6.8 (-0.14-13.7)	7.7 (4-11.1)	6.7 (-0.3-13.7)	9.8 (3.6-15.9)
Aerosol	-0.6 (-5.9-4.8)	-2.7 (-16.6-11.2)	-1 (-9.4-7.4)	3.7 (-1.4-8.9)
Gotas	7.9 (-5.2-20.9)	2.6 (-10.2-15.4)	5.4 (-0.7-11.4)	5.3 (-3.3-13.9)

Tabla. Incrementos en la concentración sérica de cobalamina (ng/ml) a diferentes tiempos de muestreo e intervalo de confianza, al 95% de nivel de confianza, tras administrar distintos preparados nasales en grupos de al menos tres conejos.

Como se puede apreciar claramente la administración nasal con la
5 formulación de celulosa da lugar a una rápida absorción de cobalamina y a la obtención de concentraciones elevadas de vitamina B₁₂.

EJEMPLO 2.

La cianocobalamina se disuelve en agua para formar una solución al 1%
10 p/v. Junto a esta cianocobalamina se puede disolver otros agentes, por ejemplo, dimetil- β -ciclodextrina, derivados de chitosan o glicirricinato, por ejemplo, al 0,5; 1 ó 5%.

Esta solución se adiciona sobre el excipiente celulosa microcristalina (Avicel® PH101), o Sephadex® G25 Fine, o crospovidona (Polyplasdone® XL) en
15 la proporción de 1 ml por cada gramo de excipiente, aunque se puede adicionar mayor volumen de solución, siendo el límite el índice de agua de cada excipiente (celulosa microcristalina (Avicel® PH101) 3,30 ml/g, Sephadex® G25 Fine 3,43 ml/g y crospovidona (Polyplasdone® XL 3,83 ml/g).

El excipiente se agita mientras se le adiciona la solución y también una vez
20 que ha terminado de adicionar la solución, durante el tiempo necesario para conseguir una distribución lo más homogénea posible del contenido de cianocobalamina en el polvo, que dependerá en cada caso.

El excipiente hidratado y cargado con cianocobalamina se dispersa en agua en la proporción de 80 ml de agua por cada gramo de excipiente original justo antes
25 de ser atomizado, mediante un equipo que esté diseñado para adicionar el polvo en el agua que vaya a ser atomizada inmediatamente.

A continuación se atomiza los más rápidamente posible esta suspensión en un atomizador cuyo funcionamiento se fija en una aspiración y caudal de aire de nebulización dependerán de las dimensiones del equipo, la temperatura de secado a la entrada de la cámara se fija a 150°C (aunque es válida cualquier temperatura
5 entre 125 y 190 °C), el caudal del líquido a nebulizar deberá establecerse en un valor que proporcione una temperatura a la salida de la cámara superior a los 110 °C para conseguir la evaporación de todo el agua.

Finalmente se recupera el polvo en el ciclón del atomizador y opcionalmente, en caso de ser necesario, el polvo se puede compactar en un molino
10 de bolas para conseguir mayor grado de unión entre fármaco y excipiente.

REIVINDICACIONES:

- 1.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, caracterizado
5 por la utilización de excipientes insolubles en agua y absorbentes, que comprende cuatro etapas esenciales.
- 2.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, según la reivindicación 1 caracterizado porque una solución del fármaco se adiciona sobre el excipiente insoluble y absorbente sin sobrepasar la capacidad de absorción de este
10 excipiente, donde posteriormente el polvo hidratado y cargado con el fármaco se homogeneiza y se dispersa en un medio inmiscible con el solvente de la solución del fármaco, y en el que el fármaco debe ser insoluble o, al menos, menos soluble que en el solvente de la solución del fármaco, para evitar que el fármaco contenido en el excipiente escape al medio de dispersión.
- 15 3.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con la reivindicación 2 en la que el solvente del fármaco es agua y el medio de dispersión es diclorometano o cualquier otro disolvente orgánico.
- 4.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el fármaco se disuelve en agua y el excipiente
20 hidratado y cargado con el fármaco se dispersa también en agua justo antes de la nebulización, procediendo a su atomización inmediata para evitar que el fármaco escape del excipiente.
- 5.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con la reivindicación 4, en la que se realiza posteriormente la unión íntima entre las
25 partículas de fármaco y excipiente que todavía no se encuentren unidas mediante cualquier proceso de mezclado en el que se ejerza presión entre las partículas de polvo, por ejemplo en un mortero o en un molino de bolas.
- 6.- Procedimiento de preparación de polvos nasales por atomización, de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 4, caracterizado porque optativamente se incorpora en
30 la solución del fármaco cualquier otro excipiente soluble, emulsificable o

suspendible en el solvente de la solución de fármaco que es absorbida por el excipiente.

- 7.- Composición farmacéutica, obtenida por el procedimiento reivindicado anteriormente, que comprende la utilización preferente de la vitamina B₁₂, ya sea
- 5 cianocobalamina o hidroxocobalamina o cualquiera de sus otras formas, y un excipiente insoluble y absorbente de agua, a los que opcionalmente pueden acompañar dentro de las partículas de este excipiente insoluble y absorbente otros excipientes de habitual uso farmacéutico, como otros promotores de la absorción nasal, reguladores del pH, estabilizantes y conservantes, junto con otros excipientes
- 10 que se incorporan fuera del excipiente insoluble y absorbente, encargados de retardar el aclaramiento mucociliar nasal, como geles o polvos bioadhesivos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/ ES 00/00346A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER :
IPC7 A61K 9/14, B01D 1/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC7

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, WPI, EPODOC, CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 490806 A (SANDOZ, Ltd.) 17 June 1992 (17.06.92) : page 2, line 57 - page 5, line 24 : examples ; claims 4	1-7
A	CONTE, U. et al. Spray-dried albumin microspheres containing nicardipine. Eur. J. Pharm. Biopharm. (1994), 40 (4), 203-8	1
A	VIDGREN, P. et al. In vitro and in vivo evaluation of nasal mucoadhesion of disodium cromoglycate microspheres. Proc. Program Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater., 18 th (1991), 638-9. Editors (s) : Kellaway, Ian W. Publisher : Controlled Release Soc., Deerfield, Ill	1



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search report
22 December 2000 (22.12.00)Date of mailing of the international search report
05 Januar 2001 (05.01.01)Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 00/00346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 490806 A	17.06.1992	DE 4131232 A	26.03.1992
		GB 2248550 A,B	15.04.1992
		EP 484272 A	06.05.1992
		AU 8464791 A	26.03.1992
		CA 2051721 A	21.03.1992
		FI 9104398 A	21.03.1992
		PR 99007 A	31.08.1992
		CS 9102854 A	15.04.1992
		JP 4247034 A	03.09.1992
		FR 2681326 A	19.03.1993
		ZA 9107528 A	26.05.1993
		LU 88006 A	15.04.1993
		NO 9200647 A	20.08.1993
		CH 683749 A	13.05.1994
		CH 684775 A	15.12.1994
		EP 672682 A	20.09.1995
		IT 1255258 B	20.10.1995
		US 5578567 A	26.11.1996
		AT 9101896 A	15.10.1997

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ ES 00/00346

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD CIP ⁷ A61K 9/14, B01D 1/18 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación) CIP ⁷ Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) CIBEPAT, WPI, EPODOC, CAS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	EP 490806 A (SANDOZ, Ltd.) 17.06.1992; página 2, línea 57 - página 5, línea 24; ejemplos; reivindicación 4	1-7
A	CONTE, U. et al. Spray-dried albumin microspheres containing nicardipine. Eur. J. Pharm. Biopharm. (1994), 40 (4), 203-8	1
A	VIDGREN, P. et al. In vitro and in vivo evaluation of nasal mucoadhesion of disodium cromoglycate microspheres. Proc. Program Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater., 18 th (1991), 638-9. Editors (s): Kellaway, Ian W. Publisher: Controlled Release Soc., Deerfield, Ill	1
<input type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo		
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio. "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia. "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 22 Diciembre 2000 (22.12.2000)		Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 05 ENE 2001 05.01.01
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. n° de fax +34 91 3495304		Funcionario autorizado N. VERA GUTIÉRREZ n° de teléfono + 34 91 3495544

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 00/00346

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 490806 A	17.06.1992	DE 4131232 A	26.03.1992
		GB 2248550 A,B	15.04.1992
		EP 484272 A	06.05.1992
		AU 8464791 A	26.03.1992
		CA 2051721 A	21.03.1992
		FI 9104398 A	21.03.1992
		PR 99007 A	31.08.1992
		CS 9102854 A	15.04.1992
		JP 4247034 A	03.09.1992
		FR 2681326 A	19.03.1993
		ZA 9107528 A	26.05.1993
		LU 88006 A	15.04.1993
		NO 9200647 A	20.08.1993
		CH 683749 A	13.05.1994
		CH 684775 A	15.12.1994
		EP 672682 A	20.09.1995
		IT 1255258 B	20.10.1995
		US 5578567 A	26.11.1996
		AT 9101896 A	15.10.1997